

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

1184

POUR

LE DOCTORAT EN MEDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean VERLET

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 12 octobre 1922, à Lagny (Seine-et-Marne).

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

SUR

**L'EXOPHTALMIE
DES BASEDOWIENS**

*RAPPEL CLINIQUE ET REVUE CRITIQUE
DES THÉORIES PHYSIO-PATHOLOGIQUES*

Président : M. MOREAU, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Jean VERLET

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 12 octobre 1922, à Lagny (Seine-et-Marne)

Présentée et soutenue publiquement le 19 .

SUR

**L'EXOPHTALMIE
DES BASEDOWIENS**

*RAPPEL CLINIQUE ET REVUE CRITIQUE
DES THÉORIES PHYSIO-PATHOLOGIQUES*

Président : M. MOREAU, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1951



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

ASSESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (C.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Cliniques chirurgicales	BROCQ (P.)
{ Hôtel-Dieu	CADENAT (F.)
{ Saint-Antoine	MONDOR (H.)
{ Salpêtrière	QUENU (J.)
{ Cochin	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	DONZELOT (E.)
Clinique de cardiologie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	MONOD (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	BERNARD (E.)
Clinique de la tuberculose	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de neuro-chirurgie	LELONG (M.)
Clinique de puériculture	DEGOS (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du sang	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du système nerveux	DEBRE (R.)
Clinique des maladies des enfants	MOLLARET (F.)
Clinique des maladies infectieuses	DELAY (J.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	FUINCK-BRENTANO
Clinique gynécologique	BENARD (H.)
Cliniques médicales	LAROCHE (G.)
{ Hôtel-Dieu	MOREAU (R.)
{ Bichat	LIAN (C.)
{ Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
{ Pitié	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	LANTUEJOUL (P.)
Clinique médicale propédeutique	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
{ Tarnier	VELTER (E.)
{ Baudelocque	AUBIN (A.)
{ Port-Royal	
Clinique ophtalmologique	RICHET (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUYER (C.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	COSTE (F.)
Clinique psychiatrique infantile	DECHAUME (M.)
Clinique rhumatologique	SENEQUE (J.)
Clinique stomatologique	CHABROL (E.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	FEY (B.)
Clinique thérapeutique médicale	GIROUD (A.)
Clinique urologique	MOUQUIN (M.)
Embryologie	CHAMPY (C.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAMY (M.)
Histologie	CATHALA (J.)
Génétique	JOANNON (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	DESOILLE (H.)
Hygiène et médecine préventive	
Médecine du Travail	

Médecine légale	PIEDLIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GAILLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie	{	CORDIER (J.-C.)
		Pr. s. ch.
		DEBEYRE (J.)
Anatomie pathologique	{	DELMAS (A.)
		Mlle GAUTHIER-
		VILLARS (P.)
Bactériologie	{	Pr. s. ch.
		BUSSER (F.)
		FASQUELLE (R.)
Biologie médicale	{	NEVOT (A.)
		BOURLIERE (F.)
		ETTORI (J.)
Chimie médicale	{	Pr. s. ch.
		JAYLE (M.-F.)
		Pr. s. ch.
Dermato-syphiligraphie	{	SCHAPIRA (G.)
		DEGOS (R.)
		BULLIARD (H.)
Histologie	{	Pr. s. ch.
		COIJARD (R.)
		DESCLAUX (P.)
Hydrologie	{	DEBRAY (C.)
		BOYER (J.)
Hygiène	{	DEPARIS (M.)
		DEROBERT (L.)
Médecine légale	{	GAULTIER (J.)
		N...
Neurochirurgie	{	SEZE (S. DE)
		GRASSET (J.)
Neurologie	{	LEPAGE (F.)
		MAYER (M.)
		MERGER (R.)
Obstétrique	{	RAVINA (J.)
		VARANGOT (J.)
		OFFRET (G.)
Ophtalmologie	{	DESIGNES (P.)
		HALPHEN (E.)
Oto-rhino-laryngologie	{	Pr. s. ch.
		MADURO (R.)
Parasitologie	{	BRUMPT (L.)
		CHABAUD
Parasitologie coloniale ff	{	ABOULKER (P.)
		BAUMANN (J.)
Pathologie chirurgicale	{	GOSSET (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale	{	HUGUIER (J.)
		LAURENCE (G.)
		LEGER (L.)
Pathologie expérimentale	{	OLIVIER (Cl.)
		PADOVANI (P.)
		POILLEUX (M.)
Pathologie médicale	{	ROUX (M.)
		RUDLER (J.-C.)
		VERNE (J.-M.)
Pathologie expérimentale	{	MERKLEN (P.)
		BERNARD (J.)
		BOUDIN (G.)
Pathologie médicale	{	CASTAIGNE (P.)
		CONTE (M.)
		DECOURT (J.)
Pathologie médicale	{	DOMART (A.)
		DREYFUS (G.)
		FAUVERT (R.)
Pathologie médicale	{	HAMBURGER (J.)
		KOURILSKY (R.)
		MAURIC (G.)
Pathologie médicale	{	MILLIEZ (P.)
		PERRAULT (M.)
		RAMBERT (P.)
Pathologie médicale	{	THIEFFRY (St.)
		TURIAF (J.)
Pédiatrie	{	LAPLANE (R.)
		MARIE (J.)
Pharmacologie	{	LEVY (Mlle J.)
		Pr. s. ch.
Physiologie	{	CHEYMOL (J.-H.)
		BARGETON (D.)
Physique médicale	{	PARROT (J.-L.)
		DOGNON (A.)
Physique médicale	{	Pr. s. ch.
		DJOURNO (A.)
Psychiatrie	{	GOUGEROT (L.)
		BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	{	MICHAUX (L.)
		CHAPUT (M ^{me} A.)
Stomatologie	{	PERRAULT (M.)
		chargé d'enseign.
Thérapeutique	{	KUSS (R.)
Urologie	{	

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale ..	{	Clinique	{
	AMELINE (A.)	médicale	MARCHAL (G.)
	MENEGAUX (G.)		SOULIE (E.)
	PATEL (J.)	Clinique	{
Clinique médicale	SICARD (A.)	obstétricale ..	DIGONNET (L.)
			ECALLE (G.)
	{		LACOMME (M.)
	BOULIN (R.)	Clinique	
	BROUET (G.)	ophtalmologique	RENARD (G.)
	CACHERA (R.)	Clinique O.R.L.	
	GARCIN (J.)	Clinique	
	HAGUENAU (M.)	urologique ...	COUVELAIRE (R.)
	LENEGRE (J.)		

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREAU

Professeur de Clinique Médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Cochin
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand hon-
neur de bien vouloir accepter la
présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MARCEL PERRAULT
Médecin de l'Hôpital Lariboisière

*Qui a bien voulu me fournir
le sujet de cette thèse, et mettre
à ma disposition les observations
de sa consultation d'endocrinolo-
gie.*

*Il m'a fait bénéficier de tout son
appui, et je lui en exprime ici
ma vive gratitude.*

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN VIGNALOU
Médecin de l'Hôpital Tenon

*Qui m'a apporté son soutien et
ses conseils.*

*Je lui reste reconnaissant de la
bienveillante compréhension qu'il
m'a toujours témoignée.*

Au cours de l'année que nous avons passée dans le service de notre maître le Professeur agrégé Marcel PERRAULT, nous avons été frappés par les difficultés de tous ordres que continuent de soulever aussi bien la clinique que l'interprétation pathogénique et les thérapeutiques des exophtalmies dites basedowiennes.

Nous ne voulons donner ici qu'un bref rappel clinique, et surtout une revue critique des théories physiopathologiques. Nous avons délibérément laissé de côté la question de la thérapeutique qui est en pleine évolution.

Nous espérons par cette mise au point des idées actuelles, avoir fait œuvre utile, précisément pour guider la thérapeutique et en permettre une critique raisonnable.

En renouvelant ici notre reconnaissance envers nos maîtres, il nous est agréable d'adresser également nos remerciements au Docteur Boris KLOTZ, assistant du service, qui nous a facilité l'examen des observations.

HISTORIQUE

Dès 1772, DE SAINT-YVES rapportait trois observations d'exophtalmie grave, et en rendait responsable « une humeur épaisse et glaireuse s'infiltrant dans les graisses de derrière le globe qu'il pousse en dehors ».

BASEDOW (1840), qui a contribué avec PARRY et GRAVES à la description du syndrome goitre-exophtalmie, attribuait lui aussi l'exophtalmie à une hypertrophie des tissus rétro-bulbaires.

DALRYMPLE, au contraire, insistait sur la rétraction de la paupière supérieure par « spasme du *levator palpebrae superioris* » ; tandis que GRAEFE faisait jouer un rôle prépondérant à la congestion veineuse.

Claude BERNARD (1852) suggéra une nouvelle orientation pathogénique : il réussit en effet à obtenir une exophtalmie sur des animaux en excitant le sympathique cervical ; s'appuyant sur cette théorie sympathique, JABOULAY (1896) préconisa la résection du sympathique cervical comme traitement de l'exophtalmie chez l'homme.

Peu de temps après, EDMUNDS (1900) attirait l'attention sur une origine thyroïdienne possible, basée sur l'apparition d'une exophtalmie chez des singes et des lapins après absorption de substance thyroïdienne.

Depuis une vingtaine d'années surtout, les discussions ont pris un nouvel intérêt :

D'une part, en 1931, M. LABBÉ, JUSTIN-BESANÇON et coll. réalisaient chez l'homme, comme sur l'animal, une

exophtalmie par association de sympathicomimétiques et de thyroxine. Dans toute une série de travaux remarquables, L. JUSTIN-BESANÇON devait par la suite étudier à fond cette variété d'exophtalmie dont la réalité expérimentale est indiscutable, encore qu'elle ait donné lieu à une adhésion plus réservée en clinique.

D'autre part, la découverte d'une hormone thyroïdienne, hypophysaire et l'obtention par SHOCKAERT (1931) d'une exophtalmie expérimentale à partir de cette même stimuline hypophysaire, faisaient entrevoir de nouvelles possibilités ; et DROUET (de Nancy), dès 1934, proposait pour expliquer la maladie de Basedow la notion d'un hyperpituitarisme initial avec hyperthyroïdie secondaire. Et depuis lors, la pathogénie hypophysaire de l'exophtalmie a retenu de nombreux auteurs.

Ainsi, les principales théories proposées pour expliquer l'exophtalmie ont tour à tour attribué un rôle prédominant :

- aux vaisseaux orbitaires ;
- à la glande thyroïde ;
- au système sympathique ;
- à l'hypophyse (ou au complexe diencéphalo-hypophysaire).

RAPPEL CLINIQUE

L'exophtalmie de type endocrinien présente en clinique quelques caractères particuliers :

- elle est habituellement bilatérale, contrairement aux exophtalmies d'origine locale (tumorale, veineuse ou infectieuse) ; mais elle prédomine souvent d'un côté. Elle peut cependant être parfois unilatérale au début, et même le demeurer durant toute l'évolution ;
- elle est axile : la protrusion du globe oculaire se fait suivant son axe antéro-postérieur, sans déviation latérale ;
- elle persiste après la mort ;
- elle ne s'accompagne pas de mydriase : les pupilles restent normales, ainsi que leurs réflexes ; c'est là un élément important qui la différencie de l'exophtalmie par irritation directe du sympathique.

Mais, à côté de ces caractères constants, il existe des variations cliniques :

- dans l'intensité ;
- dans la réductibilité, mesurable par orbitonométrie ;
- dans l'existence ou l'absence de signes associés : rétraction palpébrale — œdème — larmolement — complications cornéennes ou sensorielles ;
- enfin, dans la nature et l'importance des troubles endocriniens qui l'accompagnent.

C'est pourquoi certains auteurs ont individualisé deux sortes d'exophtalmie :

— l'une « basedowienne habituelle », réductible, d'intensité moyenne, ne s'accompagnant pas d'œdème, et au cours de laquelle les signes palpébro-rétractiles seraient prédominants ;

— l'autre « œdémateuse », irréductible, pouvant se compliquer d'ulcérations cornéennes, et pour laquelle « la protrusion antérieure du globe oculaire est réellement plus importante qu'elle ne paraît à première vue, partiellement masquée par la paupière supérieure à la fois non rétractée et œdématisée » (JUSTIN-BESANÇON et KLOTZ).

En fait, *du point de vue clinique et orbitonométrique, toutes les formes de transition entre ces deux variétés d'exophtalmie peuvent se rencontrer ; et chez le même malade, une exophtalmie en apparence banale peut devenir œdémateuse, ou inversement.*

En réalité, il semble bien plutôt nécessaire de séparer cliniquement l'*exophtalmie vraie*, qu'elle soit œdémateuse ou non, d'avec les signes palpébro-rétractiles qui peuvent l'accompagner :

En effet, la rétraction de la paupière supérieure entraînant un élargissement de la fente palpébrale (signe de Dalrymple), laisse à découvert la partie supérieure de la cornée ; aussi peut-elle, associée à un éclat brillant du regard, donner l'impression clinique d'une exophtalmie. Quant à l'asynergie oculo-palpébrale (signe de Von Graefe) et à la difficulté d'éversion de la paupière supérieure (signe de Gifford), elles ne sont que la conséquence de la rétraction palpébrale.

Or ces signes palpébraux peuvent être associés à une exophtalmie, mais ils sont indépendants de son degré, et n'évoluent pas parallèlement à elle.

L'exophtalmie, au contraire, correspond à un accroissement réel de la saillie oculaire hors de la cavité orbitaire.

Mais son intensité est variable : tantôt elle est évidente cliniquement ; tantôt elle reste discrète, et il est alors nécessaire de recourir à l'exophtalmométrie pour l'affirmer ou la différencier d'un élargissement de la fente palpébrale isolé.

Ainsi, l'exophtalmométrie, « malgré ses imprécisions, est la seule méthode clinique qui permet de mesurer la protrusion oculaire indépendamment de tout autre symptôme » (DANIS et MAHAUX) ; d'autant qu'il existe fréquemment des formes mixtes où exophtalmie et rétraction palpébrale semblent bien évoluer indépendamment l'une de l'autre, comme le montrent, une fois de plus, ces quelques observations résumées, recueillies parmi les malades de la consultation d'endocrinologie de notre maître le Professeur agrégé Marcel PERRAULT :

OBSERVATION N° 1

Madame C..., quarante-sept ans, sténographe, vient consulter en 1950 pour une exophtalmie dont le début remonte à 1944 et a coïncidé avec de graves contrariétés. L'exophtalmie a augmenté progressivement, tandis qu'apparaissaient une nervosité extrême et une asthénie intense.

En 1948, la prise d'aminothiazol et d'hémato-éthyroïdine pendant cinq mois, avait amené une certaine amélioration.

En 1950, après un arrêt des règles pendant quatre mois, la malade constate une augmentation du corps thyroïde et l'accroissement de l'exophtalmie.

A l'examen, en juillet 1950, on trouve en effet : un goitre diffus vasculaire et un pouls à 114. Le M.B. est à + 17 %, passant à + 28 % après effort. La cholestérolémie est normale : 1,72 g %, dont 1,18 g % pour la portion estérifiée.

Il existe une exophtalmie sèche, sans œdème, bilatérale et symétrique.

La malade est revue en octobre 1950 et n'a pris encore aucun médicament : l'état est stationnaire, mais l'exophtalmie gauche a sensiblement régressé (19 mm à l'exophtalmomètre), tandis qu'elle persiste à droite (21 mm) où il existe maintenant de l'œdème avec larmoiement et gêne oculaire.

Après deux mois de traitement par l'association de H365 et d'hormone mâle, la malade se sent très bien; elle a repris du poids (2 kg); le pouls est à 82.

L'œdème palpébral a pratiquement disparu, mais l'exophtalmie droite persiste encore.

En juillet 1951, la malade a présenté brusquement une poussée d'hyperthyroïose manifeste : nervosité, tremblement, diarrhée, amaigrissement de 5 kg en deux mois.

Le goitre est dur, battant et soufflant.

Le M.B. est à + 66 %.

Le cholestérol sanguin est abaissé : total = 1,07 g ‰; stérifié = 0,81 g ‰.

Et tandis que l'exophtalmie semble avoir diminué, on constate un regard brillant et tragique avec importante rétraction palpébrale.

En résumé : exophtalmie vraie, sèche puis œdémateuse, sans hyperthyroïose importante; secondairement, apparition d'une rétraction palpébrale en même temps qu'un syndrome hyperthyroïdique manifeste.

OBSERVATION N° 2

Madame B... était venue à la consultation en décembre 1949 pour une exophtalmie, accompagnée de larmoiement, apparue depuis trois mois.

L'examen ophtalmologique constatait : O.D. = 18 mm; O.G. = 17 mm; et absence de signe de Von Graefe.

Par ailleurs, malgré la nervosité et l'amaigrissement de 3 kg, on ne trouvait ni goitre, ni tremblement; le pouls était à 90.

D'ailleurs, le M.B. était normal : + 13 % et + 24 % après effort.

Mais par contre, le cholestérol sanguin était élevé : total = 2,77 g ‰; estérifié = 1,31 g ‰.

En juin 1950, la malade, qui n'était pas revenue depuis décembre, se présente à nouveau à la consultation; le tableau clinique est alors différent :

L'hyperthyroïose est manifeste : il existe un goitre diffus mais net; le pouls est à 128; le tremblement des extrémités est évident; et la malade a encore maigri de 4 kg.

Le M.B. est à + 22 %, passant à + 43 % après effort.

Le cholestérol sanguin s'est abaissé à 1,76 g ‰ et 1,14 g ‰.

Enfin, l'exophtalmie véritable a disparu (15 mm pour chaque œil), mais il existe une rétraction palpébrale bilatérale importante.

La malade a été traitée par l'association d'un antithyroïdien, de thyroxine et de H365, puis par ce dernier médicament isolé.

L'amélioration a été progressive, portant d'abord sur le goitre et le poids, puis le métabolisme et le tremblement, et enfin sur les signes oculaires.

En résumé : exophtalmie légère avec cholestérolémie élevée et métabolisme pratiquement normal. Secondairement, à l'occasion d'une poussée d'hyperthyroïose, apparition d'une rétraction palpébrale isolée sans exophtalmie vraie.

OBSERVATION N° 3

Monsieur P..., quarante-quatre ans, se plaint, depuis le mois de janvier 1950, de nervosité avec tremblement des extrémités, d'un amaigrissement, puis d'une exophtalmie; tous ces symptômes sont survenus après un choc émotif très important, et n'ont été que peu améliorés par le Lugol.

Lorsqu'il se présente à la consultation en mai 1950, on constate une hypertrophie diffuse du corps thyroïde.

Le malade est nerveux, très instable, et présente un tremblement des extrémités; son pouls est à 108.

Le M.B. est à + 62 % au repos.

Le syndrome oculaire est mixte : d'une part un élargissement évident de la fente palpébrale par rétraction de la paupière supérieure, d'autre part un syndrome œdémateux avec larmoiement, sans augmentation véritable de la protrusion oculaire (O.D. — O.G. = 15 mm).

Fait important, ce syndrome œdémateux s'accompagnait, malgré l'hyperthyroïse, d'une légère élévation de la cholestérolémie : total = 2,17 g ‰; estérifié = 1,47 g ‰.

Le malade a été traité par le H365 et les sédatifs, auxquels on a associé au début des injections d'extrait mammaire.

Rapidement le syndrome œdémateux a disparu, en même temps que le cholestérol sanguin revenait à la normale : 1,72 g ‰ dont 1 g ‰ pour la portion estérifiée.

Secondairement, les signes d'hyperthyroïse régressaient progressivement, tandis que les yeux paraissaient rentrés; et le malade était pratiquement guéri en 1951.

En résumé : hyperthyroïse avec rétraction palpébrale et syndrome oculaire œdémateux sans exophtalmie véritable; régression du syndrome œdémateux sous l'influence de frénateurs hypophysaires; amélioration plus tardive de la rétraction palpébrale en même temps que de l'hyperthyroïse.

OBSERVATION N° 4

Mademoiselle P..., quarante et un ans, vient à la consultation fin avril 1951 pour une « exophtalmie » apparue depuis deux mois, semble-t-il à la suite d'un choc émotif.

A l'examen, on constate non une exophtalmie véritable, mais une rétraction importante de la paupière supérieure gauche, accompagnée pourtant d'un larmoiement, mais sans œdème.

Le corps thyroïde est légèrement hyperplasié.

Le pouls est autour de 120.

La malade a maigri de 3 kg en quelques semaines.

Les examens complémentaires devaient confirmer cette hyperthyroïse : M.B. + 49 %, passant à + 63 % après effort; cholestérol total = 1,59 g‰ — cholestérol estérifié = 1,09 g‰.

Exophthalmométrie : 17 mm des deux côtés, avec rétraction palpébrale bilatérale prédominant à gauche.

La malade, actuellement en cours de traitement par l'association de propylthiouracile et de H365, est déjà bien améliorée : elle a retrouvé son poids initial, se sent plus calme, et son pouls est à 80.

En résumé : association d'hyperthyroïse et de rétraction palpébrale, sans exophtalmie véritable.

OBSERVATION N° 5

Monsieur P..., quarante-cinq ans, vient consulter en avril 1951 pour une exophtalmie légère unilatérale gauche, exophtalmie de type endocrinien sans rétraction palpébrale, et vérifiée par un ophtalmologiste.

A cette exophtalmie on ne trouve aucune cause déclenchante nette, ni aucun signe associé : le pouls est à 60; le M.B. est normal, de même que la radio du crâne.

Après dix jours de traitement par l'association de H365 (0,50 g) et d'extrait thyroïdien (0,01 g), l'exophtalmie a disparu, mais on constate du même côté gauche une rétraction de la paupière supérieure, tandis que le pouls est passé de 60 à 110.

Au traitement prescrit, on ajoute du propylthiouracile (0,10 g). Et deux mois plus tard, le patient est apparemment équilibré; son pouls est à 76; et, du point de vue oculaire, il ne persiste qu'une très légère rétraction palpébrale gauche.

Le malade part alors en vacances et lâche tout traitement.

Fin septembre 1951, après trois mois, il revient : il a maigri de 5 kg et présente un tremblement des extrémités; son pouls est rapide : 110-120.

Le facies est bouffi, et l'on note une exophtalmie bilatérale avec larmolement très important, prédominant un peu à gauche. Mais, de plus, la rétraction de la paupière supérieure a réapparu à gauche.

Le traitement est alors repris : H365 (0,75 g), extrait thyroïdien (0,03 g) et propylthiouracile (0,15 g).

Au bout d'une semaine de traitement, le malade a repris 3 kg 500; son pouls est à 90. L'exophtalmie est très améliorée, mais la rétraction n'a pas évolué.

Après deux semaines, le malade a retrouvé son poids antérieur; son pouls est à 80.

L'exophtalmie est à peine visible, et la rétraction palpébrale est en diminution.

Ce malade est en cours de traitement, mais a repris ses occupations.

En résumé : exophtalmie et rétraction palpébrale isolées puis associées chez un même malade ; mais seuls les signes palpébraux ont toujours été contemporains de l'hyperthyroïose.

Ainsi, alors que la rétraction palpébrale évolue en règle parallèlement à l'hyperthyroïose, l'exophtalmie vraie, qu'elle s'accompagne ou non de phénomènes œdémateux, peut se rencontrer également chez des malades normo ou même hypothyroïdiques.

D'autre part, il faut insister sur l'importance des causes déclenchantes extra-thyroïdiennes dans l'apparition d'une exophtalmie isolée ou d'un syndrome basedowien.

En effet, sur 108 cas d'exophtalmie relevés parmi les malades de la consultation de notre maître le Professeur agrégé Marcel PERRAULT, on trouve pour 23 malades un

choc émotif violent à l'origine des troubles oculaires. Dans 44 cas, on note la survenue de dérèglements endocriniens génitaux (grossesse, ménopause, troubles des règles) dans les semaines précédant immédiatement l'apparition des signes oculaires ; et, sept fois, l'exophtalmie a fait suite à un traitement brutal de l'hyperthyroïose.

L'exophtalmie semble donc bien liée en réalité à un dérèglement neuro-endocrinien complexe, dans lequel la glande thyroïde n'est qu'un des éléments.

THÉORIE VASCULAIRE

Elle n'a plus guère actuellement de défenseurs.

1° *L'hypothèse d'une dilatation des artères orbitaires* ne mérite pas d'être retenue : l'absence de pulsatilité et d'expansion systolique de l'œil, la persistance de l'exophtalmie après la mort permettent en effet d'éliminer la possibilité d'une augmentation locale de la pression artérielle orbitaire comme cause de l'exophtalmie endocrinienne.

2° *Le rôle des veines rétro-bulbaires* par contre, mérite discussion. Il fut soutenu entre autres par COOPER, TAYLOR, GRAEFE.

EXPÉRIMENTALEMENT d'ailleurs, MAC CALLUM et CORNELL réalisèrent une exophtalmie sur des chiens par obstruction de la circulation de retour à travers les veines orbitaires, d'où œdème des tissus orbitaires et nouvelle aggravation de l'exophtalmie.

DU POINT DE VUE CLINIQUE, la rapidité du développement du syndrome exophtalmique dans les formes aiguës avait frappé TROUSSEAU qui l'attribuait aux vaisseaux orbitaires par un mécanisme d'engorgement auquel SATTLER et KRAUSS ajoutaient celui de l'œdème.

Et l'on discutait alors de la cause immédiate de cette congestion veineuse :

- compression des vaisseaux du cou par le goitre pour PIERRY ? Mais il n'y a aucun rapport entre l'importance du goitre et celle de l'exophtalmie, celle-ci pouvant persister et même s'aggraver après thyroïdectomie ;

- dilatation des vaisseaux rétro-bulbaires par action du sympathique (ABADIE) ? Or, si le sympathique joue un rôle, il s'agit comme nous le verrons d'une excitation du sympathique qui, sur les vaisseaux, entraînerait une vaso-constriction et non une dilatation ;
- action directe sur les vaisseaux d'une toxine vasomotrice (SATTLER) ? Hypothèse gratuite ; l'existence de cette toxine resterait encore à prouver ;
- compression de la veine ophtalmique dans son passage à travers le muscle lisse de la fente orbitaire pour FRÜND ; ou constriction des veines émissaires par la contraction des muscles involontaires de l'orbite, en particulier le muscle de Müller (THOMAS et WOODS) ? Or, ces derniers auteurs jugent eux-mêmes cette hypothèse « hautement improbable, vue l'abondance de la circulation collatérale à ce niveau ».

En fait, si l'on admettait la possibilité d'une compression veineuse intra-orbitaire, celle-ci serait due non à la contraction musculaire, mais, comme nous le verrons, à l'accroissement de volume du tissu orbitaire ; il s'agirait alors non de la cause mais d'une conséquence de l'exophtalmie. Et POCHIN suggérait encore récemment la possibilité que dans certaines exophtalmies « un degré de sévérité soit atteint, pour lequel le drainage vasculaire de l'orbite est mécaniquement entravé ». Ces cas pourraient correspondre aux exophtalmies avec œdème des paupières et injection conjonctivale. Mais les comptes rendus opératoires des interventions décompressives notent qu'on ne trouve pas dans la cavité orbitaire de stase ni de congestion veineuse (NAFFZIGER, WELTI et OFFRET).

Ainsi l'on peut écarter l'hypothèse d'une gêne circulatoire intra-orbitaire dans le mécanisme de l'exophtalmie endocrinienne.

THÉORIE THYROIDIENNE

C'est un fait qu'en clinique l'exophtalmie se trouve avec la plus grande fréquence associée à des signes d'hyperthyroïdisme, et l'on a pu longtemps croire que l'exophtalmie était liée nécessairement à l'hyperfonctionnement de la thyroïde.

Certes, quelques auteurs — tels EDMUNDS opérant sur des singes et des lapins, KRAUSS sur des lapins, BARUCH sur des chiens et des chats, ou GROBSTEIN sur des poissons — ont rapporté avoir obtenu une exophtalmie expérimentale par absorption de substance thyroïdienne.

De même, on a bien signalé quelques cas d'exophtalmie chez l'homme après administration d'extrait thyroïdien :

- SEITCHIK en relève 10 cas dans la littérature, consécutifs à un traitement thyroïdien excessif pour obésité, et 6 cas chez des myxœdémateux en traitement ;
- de même, BRAIN a publié un cas d'exophtalmie sans goitre après administration d'extrait thyroïdien ;
- et CROTTI a rapporté l'apparition d'une exophtalmie chez 2 volontaires sains qui absorbèrent des doses énormes de substance thyroïde en quelques semaines.

Il semble qu'en réalité il ne s'agissait que d'un élargissement de la fente palpébrale ; en effet, chez des obèses traités par extrait thyroïdien, LEDERER a vu apparaître des

signes palpébraux identiques à ceux décrits dans l'hyperthyroïse, mais jamais d'exophtalmie. En fait, tant chez l'homme que chez l'animal (KUNDE, CARLSON et nombreux auteurs), l'administration d'extrait thyroïdien ou de thyroxine se borne à provoquer, à fortes ou très fortes doses, tachycardie, amaigrissement et augmentation du métabolisme basal.

D'ailleurs, les syndromes cliniques d'hyperthyroïse ne s'accompagnent pas toujours d'exophtalmie. L'exophtalmie manque généralement au cours de ce que l'on appelle adénome toxique.

L'hyperthyroïse n'est même pas nécessaire à l'apparition de l'exophtalmie :

EXPÉRIMENTALEMENT, en effet, GLEY a réalisé une exophtalmie sur des lapins par simple thyroïdectomie. D'autre part, MARINE et ROSEN obtinrent sur des lapins, par injection de méthyl-cyanide, une exophtalmie d'autant plus facilement et plus intensément que les animaux avaient été au préalable thyroïdectomisés ; SMELSER et PAULSON sont arrivés aux mêmes conclusions par injection d'extrait anté-hypophysaire.

CLINIQUEMENT, l'exophtalmie précède parfois les signes d'hyperthyroïse de plusieurs mois (ANDERSSON) ; elle peut même rester isolée.

De plus, à côté des régressions cliniques de l'exophtalmie après guérison des signes d'hyperthyroïse, on connaît la relative fréquence de sa persistance ou de son aggravation, voire même de son apparition après thyroïdectomie :

- CATTELL, sur une statistique de 800 cas de goitre thyrotoxique, signale 46 % d'exophtalmie non parallèle à la sévérité de la thyrotoxicose ; et, après thyroïdectomie, il compte 50 % de régression complète de l'exophtalmie ;
- LEBOVICI et G. DREYFUS admettent également 50 % de régression complète en trois à quinze mois, 30 % d'atténuation et le reste sans changement ;

- SOLEY, en se basant sur des mesures à l'exophtalmomètre, constate après thyroïdectomie subtotale une augmentation de la saillie oculaire dans plus de la moitié des cas ;
- DOBYNS, après examens métriques répétés sur 233 malades avant et après thyroïdectomie subtotale, constate chez tous, sauf 9, un accroissement de la proéminence des yeux dans les trois premières semaines suivant l'intervention ; cette augmentation est d'ailleurs minime dans 1/3 des cas, mais semble en général proportionnelle à la chute du métabolisme basal.

L'amélioration clinique apparente de l'exophtalmie, observée après la plupart des thyroïdectomies, s'explique par l'atténuation ou la disparition de l'éclat du regard (SOLEY) et de la rétraction palpébrale (DOBYNS), signes qui semblent bien liés à l'hyperthyroïose.

De ces constatations expérimentales et cliniques, nous n'en concluerons pas, avec BARTLETT, que l'exophtalmie est plus un signe d'hypothyroïdie qu'un signe d'hyperfonctionnement thyroïdien ; elle peut accompagner l'une ou l'autre. Il semble plutôt, comme nous le verrons, que la glande thyroïde ne joue dans l'exophtalmie qu'un rôle indirect dans un ensemble dérèglements neuro-hormonaux.

THEORIE SYMPATHIQUE

Tandis que la majorité des auteurs est actuellement d'accord sur le rôle secondaire de la glande thyroïde, celui du sympathique est encore très discuté et garde toujours de nombreux défenseurs.

I. — LE SYMPATHIQUE CERVICAL

Il a d'abord été mis en cause.

EXPÉRIMENTALEMENT en effet, Claude BERNARD, le premier, a montré que la stimulation du sympathique cervical, sur les lapins, entraînait un élargissement de la fente palpébrale, exophtalmie et mydriase ; cette expérience a été, depuis lors, renouvelée de nombreuses fois.

Par quel mécanisme agirait le sympathique ?

C'est MULLER qui en donnait une explication : il décrivait dans l'orbite des mammifères deux groupes de muscles lisses — qui portent son nom — ; l'un, palpébral, s'étend à la paupière supérieure et inférieure ; l'autre, péri-orbitaire, est bien développé chez les mammifères inférieurs où il forme un cône musculaire puissant enveloppant tout le contenu orbitaire, glande lacrymale exceptée. Et LANDSTROM, reprenant les études de MULLER, les confirmait et découvrait en outre un cylindre de fibres musculaires lisses insérées sur le fascia du globe oculaire près de son équateur et s'étendant en avant jusqu'au septum orbitaire.

MAC CALLUM et CORNELL confirmaient ces faits sur des chiens dont ils avaient enlevé le toit de l'orbite : en réponse à la stimulation du sympathique cervical, ils constatèrent une contraction du cône musculaire de Müller et la production d'une exophtalmie ; en contre-épreuve : absence d'exophtalmie après section transversale du cône.

CODE et ESSEX ont également obtenu sur des chiens une contraction circulaire du muscle de Müller avec exophtalmie, soit par stimulation du sympathique cervical, soit par injection intra-veineuse d'éphédrine.

En fait, ce mécanisme ne semble pas devoir être invoqué dans tous les cas : car si KRAUS a réussi, par excitation du sympathique cervical à produire une exophtalmie sur des lapins, des chats et des chiens, il n'a obtenu aucun résultat sur des singes.

De plus, CANNON, BINGER et FITZ, par anastomose entre le phrénique et le sympathique cervical sur 4 chiens, ont constaté après cinq mois l'apparition de tachycardie, perte de poids, excitabilité et augmentation du métabolisme basal, mais un seul cas d'exophtalmie.

CHEZ L'HOMME également, de nombreux auteurs ont cherché à mettre en évidence le rôle du sympathique cervical dans l'exophtalmie ; les résultats sont là aussi contradictoires et dans l'ensemble décevants :

- d'un côté, JONNESCO, REINHARD, LERICHE (1925), lors d'interventions sur la région cervicale, disent avoir fait apparaître exophtalmie et mydriase par excitation du sympathique cervical ;
- inversement, WOELFFLIN, CHWOSTECK, dans les mêmes conditions, n'ont pu obtenir de protrusion du globe oculaire. Même résultat négatif de UNVERRICHT ou MUTCH, après contrôle par exophtalmomètre ;
- WAGNER et MULLER, par stimulation du sympathique cervical de condamnés exécutés, ont observé une mydriase et un élargissement de la fente palpé-

brale par rétraction des paupières supérieures et inférieures, mais pas d'exophtalmie ;

- et récemment encore, POCHIN a rapporté 3 cas de femmes opérées pour maladie de Raynaud, sous anesthésie au protoxyde et éther : par action sur le ganglion stellaire, il a pu réalisé un élargissement de la fente palpébrale avec mydriase, et même une tachycardie et des troubles respiratoires, sans jamais observer d'exophtalmie.

Sur le plan thérapeutique, le rôle présumé du sympathique a eu sa répercussion : JABOULAY, JONNESCO, RECLUS et FAURE, BALACESCU, KOCHER, ABADIE, MAYO se sont faits les défenseurs de la résection du sympathique cervical dans le traitement de l'exophtalmie résiduelle. Récemment encore, LAYANI, WELTI et LEVEN ont rapporté à la Société médicale des hôpitaux de Paris le cas d'une exophtalmie basedowienne unilatérale résiduelle qui disparaissait temporairement par novocaïnisation du ganglion stellaire ; l'ablation du ganglion cervical moyen — la stellectomie n'ayant donné aucun résultat — amena dans ce cas la disparition du proptosis.

A l'opposé, LABBÉ et AZERAD, sur 2 sympathectomies cervicales pour exophtalmie résiduelle, ont eu « un succès relatif et un insuccès » ; et LERICHE (1942) a pratiqué une ablation du ganglion cervical supérieur avec « un résultat plus que médiocre ».

WAGENER, dans 27 cas de sympathectomie cervicale, ne constate, avec exophtalmométrie, pratiquement aucune différence dans la protrusion oculaire chez l'homme ; même résultat minime de POCHIN pour 3 cas de stellectomie.

Aussi, bien que la sympathectomie cervicale ait pu rendre quelques services, son action est loin d'être constante, et la très grande fréquence de ses échecs l'a fait pratiquement abandonner aujourd'hui.

D'ailleurs, comment expliquer l'irritation du sympathique ? Le goitre, nous l'avons vu, n'est pas mécaniquement

en cause. De plus, la bilatéralité fréquente de l'exophtalmie chez l'homme cadre mal avec une stimulation cervicale localisée, qui devrait alors, être bilatérale elle aussi.

Mais surtout, il est reconnu que l'exophtalmie endocrinienne ne s'accompagne pas de mydriase ; au contraire, le fait essentiel et constant au cours de l'excitation du sympathique cervical, est la mydriase, qu'elle soit ou non associée à l'exophtalmie.

A cet argument primordial, on a opposé la possibilité d'une excitation du sympathique oculaire à point de départ central, mésentérique, tel que l'ont proposé LABBÉ, JUSTIN-BESANÇON et leurs collaborateurs à la suite de nombreuses expériences sur les animaux.

II. — THEORIE THYROXINO-SYMPATHIQUE

EXPÉRIMENTALEMENT en effet, JUSTIN-BESANÇON, KOHLER, Mme SCHIFF-WERTHEIMER et SOULIÉ ont, dans un travail — repris par SOULIÉ dans sa thèse — montré qu'il est possible sur des chiens chloralosés de produire une exophtalmie sans mydriase en associant la thyroxine à des sympathomimétiques :

- les substances du groupe adrénaline, qui ont un puissant effet vaso-constricteur, n'entraînent qu'une faible exophtalmie ;
- au contraire, « des doses liminales de sympathomimétiques, telle l'éphédrine, insuffisantes par elles-mêmes pour provoquer l'exophtalmie, peuvent déclencher celle-ci chez un chien ayant reçu quelques minutes auparavant une injection de thyroxine » ; alors que la thyroxine isolée était incapable, même à doses fortes, de produire une exophtalmie.

Cette exophtalmie, parfois asymétrique, persiste après la mort ; elle ne s'accompagne pas d'œdème ni de con-

gestion rétro-bulbaire ; et la section des paupières et des muscles extrinsèques de l'œil n'a pas d'effet sur elle.

De plus, JUSTIN-BESANÇON déterminâ sur le chat, à l'aide de l'éphédrine, une exophtalmie avec mydriase ; cette mydriase disparaît si l'on ajoute de la pilocarpine, ou si l'on substitue la thyroxine à la pilocarpine. Enfin, l'yohimbine est susceptible de faire régresser les exophtalmies ainsi provoquées.

L'exophtalmie aurait alors son origine au niveau de centres sympathiques exophtalmiants que KARPLUS et KREIDL ont localisé chez les chats au niveau du troisième ventricule ; ces centres sont en relation avec des centres médullaires situés par LANGLEY au niveau des troisième et quatrième segments thoraciques de la moelle, d'où partent des fibres qui passent par les ganglions sympathiques correspondants vers le ganglion stellaire ; de là, la chaîne cervicale, suivant la carotide interne, gagne le muscle de Müller.

Dans tout leur trajet cervical, ces fibres sont en relation étroite avec les fibres mydriatiques : ainsi s'expliquerait l'association mydriase exophtalmie par excitation du sympathique cervical et, au contraire, l'absence de mydriase et la bilatéralité fréquente de l'exophtalmie endocrinienne. La thyroïde aurait un rôle déclenchant ou simplement favorisant dans l'excitation de ces centres.

CHEZ L'HOMME, quelques observations ont été publiées qui confirment en clinique les expérimentations faites sur les animaux :

- LABBÉ, VILLARET, JUSTIN-BESANÇON et SOULIÉ ont recherché l'effet synergique éphédrine ou éphédrone et thyroxine chez un homme, qui prenait 10 milligrammes de thyroxine par jour *per os* pour obésité, et présentait des signes d'hyperthyroïdie sans exophtalmie ; ils obtinrent ainsi une exophtalmie transitoire « avec mydriase des plus légères » il est vrai. Les mêmes auteurs ont rapporté aussi l'ap-

parition d'une exophtalmie par éphédrine sous-cutanée dans un cas d'hyperthyroïdie spontanée sans exophtalmie ;

- de même, SAINTON et HESSE ont publié le cas d'un myxœdème grave transformé temporairement en goitre exophtalmique complet sous l'influence de l'administration simultanée de thyroxine et d'adrénaline ; la suppression de l'adrénaline, malgré la conservation de la thyroxine, fut suivie de la disparition des signes basedowiens ;
- PASTEUR VALLERY-RADOT et ISRAEL ont rapporté également, à la Société médicale des hôpitaux de Paris, le cas d'un myxœdème post-opératoire avec exophtalmie résiduelle droite qui, soumis au traitement par l'extrait thyroïdien, vit son exophtalmie se bilatéraliser à la suite de la prise d'un sympathomimétique ; l'un et l'autre de ces médicaments pris par la suite isolément se montrèrent sans effet.

Ces observations, peu nombreuses, sembleraient en faveur de la théorie thyroxino-sympathique qui, nous l'avons vu, s'appuie par ailleurs sur des faits expérimentaux.

En fait, on peut lui opposer un certain nombre d'objections :

1° Expérimentalement, il semble qu'il faille tenir compte du rôle de l'anesthésie : ESSEX et CORWIN en effet, après mesure à l'exophtalmomètre, constatent que chez des chiens l'anesthésie au pentothal ou au chloralose entraîne une enophtalmie ; l'éphédrine ou la tyramine injectée alors par voie intra-veineuse, réalise une protrusion des yeux qui n'est en réalité qu'un retour des globes oculaires à la position antérieure. Ceci n'est d'ailleurs pas opposable aux observations humaines.

2° Comme l'avait déjà remarqué MOORE au cours d'une autopsie de goitre exophtalmique, la *persistance*

d'une exophtalmie marquée *après la mort* est contraire à la notion d'un spasme musculaire par irritation du sympathique.

3° Il est classique de rappeler l'observation de BRAIN d'une maladie de Basedow avec exophtalmie bilatérale apparue chez un malade atteint depuis quinze ans de syringomyélie avec paralysie du sympathique cervical.

4° L'exophtalmie, nous l'avons vu, est *rarement proportionnelle à l'hyperthyroïse* ; l'une et l'autre ne varient pas toujours dans le même sens, et elles peuvent survenir isolément, qu'il y ait ou non « hypersympathicotonie ».

5° Enfin surtout, que l'irritation du sympathique soit cervicale ou centrale, on doit toujours en définitive faire jouer un rôle au *muscle de Müller*. Or, ce muscle est bien développé chez certains animaux et susceptible alors d'expliquer la protrusion des globes oculaires, « *en dépit de l'antagonisme normal des muscles droits et retractor bulbi* » (MARINE).

Chez l'homme au contraire, la portion péri-orbitaire de ce muscle est vertigiale (WITHNALL et BEATTIE, THOMAS et WOODS) ; seules ses fibres palpébrales sont bien développées (VOISIN) ; et « le rôle *adjuvant* de la myasthénie thyrotoxique relâchant la musculature externe de l'œil » (JUSTIN-BESANÇON et KLOTZ), diminue d'autant le rôle joué par le sympathique.

6° D'ailleurs les quelques observations citées plus haut et se rapportant à l'homme, ne comportent pas de mesures à l'exophtalmomètre ; il est donc possible que les effets observés aient en réalité correspondu à une rétraction palpébrale avec aspect brillant du regard, ayant donné l'impression clinique d'une exophtalmie véritable.

Le rôle du sympathique semble donc limité chez l'homme à son action dans la rétraction palpébrale. Cette action est même niée par POCHIN et par FRANÇOIS (de

Gand), à cause de l'absence de rétraction de la paupière inférieure (sur laquelle s'insère également le muscle de Müller), et à cause de la persistance de la rétraction palpébrale parfois après réduction de l'hyperthyroïdisme.

Pour ces auteurs, la rétraction palpébrale au cours de la maladie de Basedow serait en réalité due à un spasme hypertonique du muscle releveur de la paupière, muscle strié non innervé par le sympathique. C'est pourquoi MEANS a pu conclure que « le sympathique a peu sinon rien à voir avec les manifestations oculaires de la maladie de Graves : dans certains types d'exophtalmie expérimentale chez l'animal, oui ; dans la maladie de Graves de l'homme, non ».

Cette conclusion peut être valable pour l'exophtalmie véritable ; mais, dans l'état actuel des recherches, on peut admettre que les signes palpébraux « sont en relation avec l'état d'intoxication thyroïdienne et l'instabilité du système nerveux sympathique » (DANIS et MAHAUX). C'est dans cette mesure que la théorie thyroxino-sympathique est applicable à l'homme.

THÉORIE HYPOPHYSAIRE

Comme la précédente, elle fut suggérée d'abord par l'expérimentation sur les animaux.

I. — L'EXOPHTALMIE EXPERIMENTALE D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE

Il semble que ce soit SHOCKAERT (1931) qui le premier ait réussi à obtenir une exophtalmie chez l'animal à partir de l'anté-hypophyse : opérant sur de jeunes canards, à l'aide d'une suspension saline d'anté-hypophyse de bœuf à la dose journalière d'une demi-glande, il constata un accroissement rapide de la thyroïde dès la première semaine ; et, à la troisième ou cinquième semaine du traitement, se développa progressivement une exophtalmie qui disparaissait sous anesthésie générale à l'éther pour réapparaître lentement lorsque les animaux se réveillaient. Après arrêt du traitement, l'exophtalmie rétrocédait complètement en une semaine environ.

LOEB et FRIEDMANN, opérant sur des cobayes avec un extrait acide d'anté-hypophyse, obtenaient une exophtalmie en quatre à six jours, parfois plus tardive, mais qui disparaissait également sous narcose complète ou après la mort. Mais FRIEDGOOD constata qu'après plusieurs mois d'injections, l'exophtalmie persistait en dépit de la discon-

tinuité des injections, en dépit aussi de la narcose ou de la mort.

Par fractionnement des hormones hypophysaires, ABRAMOWITZ (1940) conclut que le facteur exophtalmiant était identique ou intimement lié au facteur thyroïdostimulant. Et actuellement on prépare à partir du lobe antérieur de l'hypophyse une thyroïdostimuline qui, quoique encore impure, est pratiquement dépourvue des autres hormones ; son action thyroïdostimulante a d'ailleurs été vérifiée sur l'homme au moyen de l'iode radio-actif (STANLEY et ASTWOOD) et elle a permis à de nombreux auteurs (AIRD, DOBYNS, MAHAUX...) de reproduire sur divers animaux cette exophtalmie expérimentale.

Le sympathique semble bien n'avoir aucun rôle dans l'apparition de cette exophtalmie : SMELSER a montré sur des cobayes que l'ablation des ganglions sympathiques cervicaux gauches diminue l'exophtalmie de ce côté, mais que cette diminution n'est qu'apparente, et due en réalité « au ptosis créé par la section du sympathique » : d'ailleurs après la mort il enleva la peau et les paupières, et constata que l'exophtalmie était identique des deux côtés et indépendante du muscle de Müller.

La glande thyroïde n'est pas indispensable : toutes les expérimentations ont pu être réalisées sur des animaux thyroïdectomisés : bien plus, PAULSON et SMELSER ont l'un et l'autre conclu que « l'exophtalmie peut être produite sur des cobayes non thyroïdectomisés, mais à un degré moindre que sur animal hypothyroïdien ». En effet, la thyroïde n'empêche pas non plus l'apparition de l'exophtalmie : sur des cobayes normaux, l'exophtalmie ne se développe qu'après hyperplasie thyroïdienne (MARINE et ROSEN), vers le dixième jour lorsque le métabolisme est le plus élevé et la thyrotoxicose la plus marquée (FRIEDGOOD). Parfois l'exophtalmie n'apparaît que plus tardivement, vers le quinzième jour, lorsque le métabolisme basal est tombé au-dessous de la normale (MAHAUX) ;

l'exophtalmie serait alors beaucoup plus marquée (FRIEDGOOD, AIRD).

Il est possible d'expliquer le rôle de la thyroïde : en effet, à la suite des travaux de HOUSSAY et de ARON, on sait que, dans les relations thyro-hypophysaires, il existe un balancement physiologique entre la sécrétion de T.S.H. et de thyroxine. Ainsi, lorsque l'animal est thyroïdectomisé, il ne peut plus répondre à la T.S.H. par une sécrétion de thyroxine ; la T.S.H. n'étant plus neutralisée par la thyroxine, l'exophtalmie est précoce et maximum. Au contraire, lorsque la thyroïde est en place, elle entre en hyperfonctionnement sous l'influence de la T.S.H. injectée ; mais secondairement, lorsque la sécrétion de thyroxine devient insuffisante, l'exophtalmie se développe. D'ailleurs, MARINE et ROSEN, et SMELSER ont bien montré que l'administration de thyroxine empêche ou réduit l'exophtalmie anté-hypophysaire.

Reste à expliquer pourquoi la sécrétion de thyroxine devient secondairement insuffisante : à la phase d'hyperactivité thyroïdienne due à la T.S.H., succède une dépression fonctionnelle de la glande thyroïde attribuée soit à un épuisement de la réserve en iode (MAHAUX), soit à l'action d'un principe anti-hormonal (COLLIP et ANDERSON, SCOWEN et SPENCE, MOHNIKE). L'existence et la nature de cette anti-hormone est encore discutée ; pour MAHAUX, ce serait une substance physiologique qui protégerait momentanément la thyroïde à l'égard de la stimulation hypophysaire, pour lui permettre de reconstituer sa colloïde.

Ainsi, il est prouvé que l'hypophyse, par l'intermédiaire de sa sécrétion de thyroostimuline — ou d'un facteur intimement lié à la T.S.H. et non encore isolé — est capable de réaliser chez l'animal une exophtalmie, et ceci même (et peut-être surtout) en l'absence de la thyroïde.

II. — PATHOGENIE HYPOPHYSAIRE DE L'EXOPHTALMIE HUMAINE

Le dérèglement dans la sécrétion de la T.S.H. peut en effet être dû soit à un trouble direct des centres sécréteurs eux-mêmes, soit à leur sollicitation excessive, par voie indirecte, dans le cadre des corrélations hormonales endocrines.

1° HYPERSÉCRÉTION DE T.S.H. PAR ATTEINTE CENTRALE DIRECTE.

a) Ainsi l'*acromégalie*, due à un adénome éosinophile de l'hypophyse, s'accompagne d'exophtalmie dans un nombre appréciable de cas, puisque ATKINSON l'évalue à 12,5 % sur un relevé de 114 observations.

LABBÉ et JUSTIN-BESANÇON ont également présenté en 1935, à la Société médicale des hôpitaux, 2 acromégales présentant une exophtalmie identique à celle de la maladie de Basedow.

Certes, l'origine exacte de la T.S.H. au niveau de l'anté-hypophyse est encore discutée : de nombreux auteurs penchent pour le rôle des cellules éosinophiles dans la sécrétion de la T.S.H. (ROGOWITCH, SEVERINGHAUS, CANTAROW et TRUMPER, MAHAUX). Cependant de nombreux travaux anglo-saxons et ceux récents de GIROUX semblent indiquer au contraire l'origine basophile.

Quoi qu'il en soit, on conçoit qu'une lésion hypophysaire puisse perturber la sécrétion de T.S.H. ; et S. MILCU a constaté dans des cas d'acromégalies avec exophtalmie, une augmentation de la thyrotrophine urinaire.

b) Ailleurs, ce n'est plus directement l'hypophyse qui est à l'origine des troubles, mais le *diencephale*, les *centres supérieurs* ou le *cortex* : on connaît un certain nombre de cas de maladies de Basedow apparues au cours d'encéphalite infectieuse ou toxique, de Parkinson.

DE GENNES, BRICAIRE, BENZECRY et VILLIAUMEY ont encore récemment rapporté quelques observations de syndromes de Basedow d'origine diencéphalo-hypophysaire ; et, avec de nombreux auteurs, ils insistaient aussi sur le rôle des traumatismes physiques et surtout affectifs : « Les observations ne se comptent plus de syndromes basedowiens apparus révélés ou majorés à la suite d'une émotion, d'un chagrin, d'une frayeur, ou de tout autre bouleversement dans la sphère affective. »

De fait, l'hypophyse est reliée au diencéphale par l'intermédiaire de faisceaux hypothalamo-hypophysaires, passant par la tige pituitaire et unissant les différents noyaux excito-sécréteurs de la région infundibulo-tubérienne à l'anté-hypophyse ; et d'autre part, les noyaux de l'infundibulo-tuber sont eux-mêmes en relation intime avec les centres supérieurs : thalamus, corps striés, cortex (ROUSSY et MOSINGER).

L'hypophyse se trouve donc, directement ou non, en corrélation avec les divers étages de l'encéphale. La sécrétion de T.S.H. peut donc être déclenchée par une excitation des centres nerveux supérieurs. Et M. et T. CAHANE ont précisément décrit expérimentalement l'existence de deux centres : l'un, situé entre le chiasma et la tige, dont l'excitation augmenterait la sécrétion de T.S.H. ; l'autre, situé dans la région tubéro-mamillaire, qui serait inhibiteur.

Ainsi sans vouloir, comme le faisaient VIALLEFONT et LAFON, assimiler les divers signes oculaires de la maladie de Basedow à des troubles du tonus extra-pyramidal, du moins faut-il admettre le rôle évident des centres supérieurs et diencéphalo-hypophysaires dans l'apparition de certaines exophtalmies.

Or il est intéressant de remarquer :

— la fréquence, dans ces cas, d'une augmentation de la thyroostimuline sanguine ou urinaire (DE GENNES) ;

— l'existence, dans les diverses observations publiées, d'exophtalmies aussi bien d'apparence banale, que de formes cliniquement œdémateuses (PAUFIQUE et GUINET, KLOTZ).

2° HYPERSÉCRÉTION DE T.S.H. PAR MÉCANISME COMPENSATEUR.

a) Cette hypersécrétion,^o qui peut être entraînée physiologiquement, nous l'avons vu, par une hypothyroxinie, semble bien responsable des exophtalmies apparues ou aggravées au cours du traitement de l'hyperthyroïdose :

La *thyroïdectomie*, en effet, contrairement à l'opinion classique, est suivie souvent d'un accroissement de la protrusion oculaire (SOLEY, DOBYNS, LEDERER). Cette aggravation n'est généralement que temporaire, limitée et souvent même inapparente cliniquement ; elle peut cependant devenir alarmante, et un certain nombre des exophtalmies dites « malignes » ont été décrites après thyroïdectomie.

L'hypothyroxinie brutale réalisée par la thyroïdectomie entraîne une sécrétion réactionnelle de T.S.H., qui ne trouve plus assez de thyroxine dans l'organisme ; d'où une augmentation de l'exophtalmie. D'ailleurs, la thyroïdectomie s'accompagne dans la majorité des cas d'un accroissement de l'hormone thyroïdienne dans les humeurs (RAWSON et STARR, COLLARD et coll.).

De même, l'administration isolée d'*antithyroïdiens* s'accompagne généralement d'une augmentation de l'exophtalmie (DOBYNS et HAINES, LEDERER, BASTENIE et TAGNON). L'exophtalmométrie est souvent nécessaire pour la déceler, d'autant plus que le traitement antithyroïdien supprime ou réduit la rétraction palpébrale (HIMSWORTH).

Le développement de l'exophtalmie après antithyroïdiens s'explique, comme l'a confirmé ALBERT, par une libération de T.S.H. réactionnelle à l'arrêt de la synthèse enzymatique de la thyroxine.

b) Les troubles endocriniens génitaux, fréquemment associés à l'exophtalmie, permettraient aussi d'expliquer le dérèglement hypophysaire dans certains cas :

— on connaît la possibilité d'une exophtalmie transitoire au moment de la puberté associée à des dérèglements hypophysaires frustes, avec ou sans troubles thyroïdiens (CLÉMENT) ;

— et la fréquence d'une exophtalmie isolée ou d'un syndrome basedowien lors de la ménopause ou d'une castration (LEDERER, HOET et LEDERER).

Or ARON et BENOIT ont précisément constaté que, chez le cobaye, la castration augmente l'élimination urinaire d'hormone thyroïdienne ; et, selon GRUMBRECHT, les urines de femmes ménopausées seraient plus riches en facteur thyroïdostimulant que les urines de femmes jeunes.

Là encore, à côté de formes graves, on peut voir des exophtalmies cliniquement non œdémateuses, même avec test d'Aron positif (JUSTIN-BESANÇON, KLOTZ et GRIVAUX).

c) Quant à la *glande surrénale*, son rôle est encore discuté ; pour THORN, elle pourrait également agir indirectement par la neutralisation de la T.S.H.

d) Mais, ailleurs, le syndrome basedowien semble isolé, et l'on peut se demander alors pourquoi l'hyperthyroïxémie vraisemblable ne freine pas la sécrétion hypophysaire de T.S.H., et pourquoi donc l'exophtalmie se développe.

C'est alors que l'on peut envisager la possibilité d'une « *hypothyroïxémie relative* » par augmentation des besoins de l'organisme en thyroxine, telle que peuvent la réaliser une infection, une intoxication, un surmenage physique ou intellectuel. « Ces causes ne peuvent agir qu'à la faveur d'une certaine carence iodée ou d'un surmenage antérieur du corps thyroïde fonctionnant déjà depuis longtemps à la limite supérieure de ses possibilités » (PERRAULT, VIGNA-LOU et Mlle ISSARTE).

3° ENFIN, DEUX FACTEURS SECONDAIRES, mais qui semblent bien nécessaires, doivent être ajoutés pour compléter cette pathogénie :

- d'une part, la brusquerie et la persistance du trouble provocateur ;
- d'autre part, la nécessité d'un terrain particulier sur lequel tous les auteurs semblent d'accord : n'a pas qui veut une exophtalmie. Ce facteur constitutionnel correspondrait à un « tonus excessif neuro-hypophysaire », et peut-être aussi à une sensibilité particulière du *récepteur* ophtalmique.

III. — MECANISME DE L'EXOPHTALMIE HYPOPHYSAIRE

1° LES LÉSIONS ANATOMIQUES.

Elles rendent compte aisément du mécanisme : les globes oculaires sont repoussés hors de la cavité orbitaire par suite de l'hypertrophie des tissus rétro-bulbaires.

CHEZ L'ANIMAL, tous les expérimentateurs ont retrouvé une atteinte du tissu cellulo-grasieux et des muscles orbitaires :

— D'une part, en effet, on constate la formation d'œdème, notamment au niveau du tissu grasieux, de la glande lacrymale et des muscles extrinsèques.

SMELSER a montré que l'infiltration œdémateuse et l'hypertrophie de la graisse sont primitives, l'exophtalmie étant proportionnelle à l'accroissement de la masse du tissu rétro-bulbaire.

C'est aussi l'œdème que ALBERT a retrouvé dans ses expériences sur le vairon : la principale altération était la présence d'un afflux important de liquide (quinze fois plus que normalement) ; la mise en place d'un drain ou d'une fistule rétro-bulbaire d'un côté évitait la production de l'exophtalmie de ce côté.

— D'autre part, il existe des lésions musculaires objectivées par une augmentation de volume des muscles extrinsèques de l'œil.

A l'examen microscopique des muscles, on constate (AIRD, PAULSON) « des changements dégénératifs avec œdème interstitiel, atrophie, séparation des fibres musculaires et perte des striations croisées — en outre, une infiltration de lymphocytes, de petites cellules rondes et parfois de polynucléaires et de macrophages ».

CHEZ L'HOMME, les lésions tissulaires rétro-bulbaires retrouvées sont comparables à celles décrites chez l'animal après injection de thyroéstimuline :

a) *Pour les exophtalmies « malignes »*, les interventions décompressives en font foi :

THOMAS et WOODS, dans 15 exophtalmies progressives après thyroïdectomie, retrouvent un œdème et une hypertrophie du contenu orbitaire, en particulier des muscles extrinsèques avec réaction de type inflammatoire et îlots de cellules rondes.

NAFFZIGER, dans ses 8 cas personnels, constate une augmentation des muscles extrinsèques de trois à huit fois leur volume normal ; et histologiquement il remarque des degrés variables de dégénérescence, de fibrose et d'infiltration cellulaire dont la description est comparable à celle signalée chez l'animal.

GINSBURG et, tout récemment encore, DOBYNS arrivent aux mêmes conclusions.

En France, WELTI et OFFRET, après intervention décompressive de 2 exophtalmies progressives, ont conclu que « un œdème accentué du tissu cellulo-graisseux de l'orbite est la lésion caractéristique de l'exophtalmie maligne, et que celle-ci n'est qu'une variété des exophtalmies basedowiennes ».

Mme OFFRET, dans sa thèse sur l'exophtalmie maligne, insiste également sur l'importance de l'œdème ; et

Mlle THISSELIN confirme ce mécanisme de l'exophtalmie maligne.

La majorité de ces observations concernent des exophtalmies œdémateuses après thyroïdectomie ; pourtant, SATTLER puis DOBYNS ont relevé au total 91 cas dans la littérature d'exophtalmies au cours de maladies de Graves-Basedow en évolution avec signes de sévère thyrotoxicose, qui se soient compliquées d'ulcérations cornéennes.

b) Pour les exophtalmies légères ne nécessitant pas d'intervention décompressive, on ne peut se baser que sur des comptes rendus autopsiques d'ailleurs rares :

ASKANASY a constaté une dégénérescence graisseuse des muscles oculaires à l'autopsie de 4 basedowiens.

MOORE trouva un accroissement de la graisse oculaire au cours d'une autopsie de maladie de Graves.

DUDGEON et URQUHART, à l'examen de 9 maladies de Basedow, ont retrouvé dans 8 cas, sur les muscles oculaires, des lymphorragies et une importante infiltration de lymphocytes et de cellules épithéliales.

SMELSER a fait une étude comparative des tissus orbitaires de 100 cobayes avec une exophtalmie par extrait anté-hypophysaire, de 5 malades après thyroïdectomie, et d'une hyperthyroïdien non opéré ; dans tous les cas il constata les mêmes lésions : « Le tissu conjonctif rétro-bulbaire, la graisse et les muscles sont œdédiés et infiltrés de cellules. »

Enfin, RUNDLE et POCHIN ont examiné le contenu orbitaire dans 17 cas de thyrotoxicose, par comparaison avec celui de 48 personnes normales ; ils ont retrouvé chez les 17 malades une augmentation de volume des tissus rétro-bulbaires dont l'importance était proportionnelle au degré de l'exophtalmie.

Ainsi les mêmes lésions rétro-bulbaires se retrouvent chez l'homme et chez l'animal, au cours des exophtalmies

« malignes » et, semble-t-il, des formes cliniquement non œdémateuses.

2° LE MÉCANISME INTIME DE L'EXOPHTALMIE HYPOPHYSIAIRE.

Il est encore du domaine de l'hypothèse : il semble qu'il résulte de troubles métaboliques généraux et non limités à l'orbite :

En effet, LOESER avait signalé dès 1937 l'existence d'une surcharge graisseuse et de nécroses diffuses au niveau du foie et des reins, sur des cobayes traités par l'hormone thyroïdienne.

SMELSER avait aussi remarqué, dans les mêmes conditions, un syndrome d'infiltration interstitielle des dépôts lipidiques, en particulier au niveau des reins, des ovaires et des uretères.

Et DOBYNS, reprenant en détail l'étude de l'exophtalmie chez les cobayes, a constaté l'existence d'un véritable déplacement des dépôts graisseux ; on assiste en même temps à une élévation des lipides sanguins, et à l'apparition d'une surcharge graisseuse dans les cellules hépatiques, rénales et divers épithéliums. Enfin, au niveau des muscles orbitaires, squelettiques et cardiaque, on constate également l'apparition de fines gouttelettes graisseuses et la perte des striations.

Ces faits expérimentaux sont à rapprocher de certaines découvertes faites chez l'homme :

HAIK, à l'autopsie d'un syndrome basedowien chez une enfant, a retrouvé une surcharge graisseuse du foie.

D'autre part MAHAUX, et plus récemment CURTIS, CAWLEY et JOHNWICK, signalent plusieurs observations d'œdème pré-tibial ou dorsal de la main associé à une exophtalmie cliniquement œdémateuse, les deux symptômes évoluant de pair.

Ce syndrome d'hydratation interstitielle, qui n'est donc pas localisé aux tissus orbitaires, semble correspondre par-

fois à une modification de l'équilibre protéique du sérum, objectivée par une réaction de Hanger positive et un thy-mol-test anormal (MAHAUX). Surtout, il paraît bien en rapport avec une cholestérolémie augmentée (ZONDEK et TICHO).

C'est aussi la conclusion qu'en tire SOLIGNAC dans sa thèse sur les « Maladies de Basedow à cholestérolémie élevée ».

Ainsi, à côté de son action thyréotrope, la T.S.H. semble posséder une fonction de régulation métabolique : elle agirait comme « lipido-phorétique », et peut-être par action « protido-phorétique », dans la « rétention aqueuse interstitielle ». Ces troubles, étendus à divers organes, ne se traduiraient le plus souvent en clinique que par la seule exophtalmie, car les conditions anatomiques dans l'orbite sont telles, qu'un accroissement tissulaire à ce niveau entraîne un résultat spécialement frappant.

IV. — DISCUSSION DE LA THEORIE HYPOPHYSAIRE

On peut formuler un certain nombre d'objections :

1° On ne peut nier que, malgré ses bases expérimentales, cette pathogénie hypophysaire comporte encore une part d'hypothèses qui restent à confirmer.

2° Malgré les progrès importants réalisés dans la connaissance de la physio-pathogénie hypophysaire chez l'homme, de nombreuses obscurités ou incertitudes persistent encore, notamment au sujet des corrélations hypophyso-génitales.

3° Alors que le test d'Aron est positif au cours des exophtalmies progressives « malignes », on doit noter la rareté de sa mise en évidence dans la maladie de Basedow « classique ».

4° On a objecté également à la théorie hypophysaire l'absence d'exophtalmie lors du myxœdème spontané.

Certès, il existe des myxœdèmes spontanés par atrophie hypophysaire (LERMAN, QUERIDO et STARNBURY) ; ils sont rares et peuvent être améliorés par la T.S.H.

En fait, le myxœdème spontané semble généralement dû à l'inaptitude du tissu thyroïdien à synthétiser la thyroxine ; il doit donc en résulter une hypothyroxinie, d'où hypersécrétion réactionnelle de T.S.H., ce qu'ont confirmé MAHAUX, COLLARD, DE ROBERTIS, PURVES et GRIESBACH dans le sang et les urines de plusieurs myxœdémateux.

Il est normal que cette thyroostimuline reste sans effet thyroïdope par suite de la carence de la glande thyroïde. Mais l'effet exophtalmotrope devrait apparaître.

En réalité, il en est bien ainsi quand on se donne la peine de le chercher : LEDERER a retrouvé par exophtalmométrie une protrusion oculaire supérieure à la normale dans 7 cas de myxœdème spontané. De même, DOBYNS et HAINES, chez 13 myxœdémateux spontanés, ont constaté une diminution de la protrusion oculaire après traitement par extrait thyroïdien. Enfin, PASCHKIS et CANTAROW ont publié le cas d'une exophtalmie sévère apparue simultanément avec un myxœdème spontané.

Malgré ces objections, on ne peut nier la réalité expérimentale et clinique de l'exophtalmie hypophysaire ; encore avons-nous volontairement laissé de côté les arguments thérapeutiques fournis par les différents moyens de frénation hypophysaire, les résultats rapportés, quoique souvent excellents, étant d'un mode d'action encore discuté.

Mais certains auteurs, tels JUSTIN-BESANÇON et MULVANY, admettent l'existence de deux formes distinctes d'exophtalmie :

- l'une « œdémateuse » ou « thyrotrophique » qui « peut survenir en dehors de toute hyperthyroïdie ou après réduction brutale de l'hyperthyroïdose » ;

— l'autre « basedowienne habituelle » ou « thyrotoxique » qui « s'accompagne presque toujours d'un syndrome plus ou moins complet d'hyperthyroïose ».

Cependant, du simple aspect clinique, nous l'avons vu, toutes les formes de transition peuvent se voir.

D'autre part, la distinction entre thyrotrophique et thyrotoxique paraît arbitraire puisque l'exophtalmie banale peut se rencontrer au cours des syndromes diencéphalo-hypophysaires primitifs ; et à l'opposé, une exophtalmie œdémateuse peut être contemporaine d'une poussée de thyrotoxicose.

Enfin, les deux aspects pouvant se succéder chez un même malade, il paraît difficile de parler alors de mécanisme étio-pathogénique différent.

En réalité, même en dehors de toute préoccupation théorique, il faut bien convenir qu'en pratique « il n'y a pas de fossé profond entre les deux formes » (MEANS).

D'ailleurs, la pathogénie hypophysaire est susceptible d'expliquer à elle seule les deux sortes d'exophtalmie, sèche ou œdémateuse :

- tantôt la glande thyroïde est capable de répondre par un hyperfonctionnement à l'augmentation de T.S.H. ; elle inactive ainsi en tout ou en partie la thyroïdostimuline et diminue d'autant l'incidence ophtalmique : les signes palpébraux peuvent être importants, mais l'exophtalmie vraie reste discrète ;
- tantôt la thyroïde est incapable de compenser l'hyperthyroïdostimulie — et nous en avons vu les causes possibles — ; il en résulte alors une exagération de l'exophtalmie et du processus œdémateux qui devient cliniquement visible.

Aussi nous pensons avec MARTENS « qu'il n'y a pas de différence fondamentale de type, mais seulement d'évolution et de degré, sous la dépendance de la présence ou de l'absence de mécanisme compensateur ».

CONCLUSIONS

I. — Il faut distinguer l'exophtalmie d'avec le simple élargissement de la fente palpébrale par rétraction de la paupière supérieure ; d'où la nécessité, dans la majorité des cas, d'un *examen exophtalmométrique*, tant pour affirmer l'exophtalmie que pour en suivre l'évolution traitée.

II. — La *rétraction palpébrale* semble bien être, comme l'admettent la plupart des auteurs, en relation avec l'hyperthyroïose et une certaine instabilité du système sympathique.

III. — L'*exophtalmie vraie*, par contre, n'est pas due chez l'homme à une excitation du sympathique, mais à un dérèglement neuro-endocrinien, dans lequel l'hypophyse joue un rôle prédominant.

Cette origine hypophysaire, par *hypersécrétion de T.S.H.*, est évidente pour les exophtalmies cliniquement œdémateuses ; l'existence de formes de transition entre exophtalmie œdémateuse et « sèche », la possibilité d'un passage de l'une à l'autre forme chez un même malade, permettent de considérer qu'il n'existe entre ces deux aspects cliniques qu'une différence de degré et non de type.

IV. — La *glande thyroïde*, ayant un « effet tampon » vis-à-vis de la sécrétion de T.S.H., permet d'expliquer la fréquence plus grande des exophtalmies graves après inactivation thérapeutique de la thyroïde.

V. — L'importance des *causes déclenchantes*, en particulier dans la sphère affective et endocrino-génitale, doit être soulignée.

VI. — Enfin, il faut admettre le rôle évident du *récepteur* ophtalmique, plus ou moins sensible, suivant l'individu, à la T.S.H.

VII. — *Sur le plan thérapeutique*, cette conception pathogénique de l'exophtalmie trouve son application :

Le traitement, de préférence médical, de l'hyperthyroïose, associé à des sédatifs du système nerveux sympathique, permettra de lutter contre la simple rétraction palpébrale.

En cas d'exophtalmie vraie, il sera indispensable d'employer les méthodes de frénation et d'équilibration hypophysaires.

Bien entendu, la suppression des facteurs déclenchants est nécessaire pour éviter une rechute ou une résistance à la thérapeutique.

Enfin, devant les échecs fréquents des diverses thérapeutiques dans les exophtalmies *anciennes* — sans doute par suite de lésions de dégénérescence et de sclérose irréversibles — il faut insister sur l'intérêt d'un traitement précoce, et même préventif de l'exophtalmie : autant que possible éviter les déséquilibres neuro-endocriniens, et, au cas où ils s'extériorisent, tâcher de les guérir vite.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
MOREAU

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMOWITZ (A.-A.), FEVOLD (H.-L.). — *Anat. Rec.*, 1937, 70 suppl. I, 123.
- ABRAMOWITZ (A.-A.). — *Anat. Rec.*, 1940, 78 suppl., 112-113.
- ADAMS-RAY (J.), SJÖBERG (S.-G.). — *Acta Med. Scandin.*, 1942, 112, fasc. V, 524-527.
- AIRD (R.-B.). — *Arch. Ophth.*, 1940, 24, 1167-1174.
— *Ann. Intern. Med.*, 1941, 15, 564-581.
- ALBAHARY (C.). — *Thèse Méd.*, Paris, 1940.
- ALBEAUX-FERNET (M.). — *Traité de Médecine*, 1948, 13, 134-136. Masson édit., Paris.
- ALBERT (A.). — *Endocrinology*, 1945, 37, 389-406; 1947, 40, 360-369.
- ALTSCHULE (M.-D.), COOPER (P.-C.). — *Arch. Pathol.*, 1937, 24, 443-453.
- ANDERSSON (Bo.). — *Acta Med. Scandin.*, 1947, 126, 487-493.
- ARON (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1929, 102, 682-684.
- ARON (M.), VAN CAULAERT (C.), STAHL (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 107, 64-66.
- ARON (M.), BENOIT (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 784-788; 1932, 109, 923-925.
- ATKINSON (F.-R.). — *Acromegaly*, 1932. John Bale édit., Londres.

- AYER (J.-B.), MEANS (J.-H.), LERMAN (J.). — *Endocrinology* 1934, 18, 701-704.
- AZERAD (E.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, 410-416; 1948, 24, 565-569; 1951, 27, 1132-1138.
- BAILLIART (P.), PETIT-DUTAILLIS (D.), JUSTIN-BESANÇON (L.). — *Ann. d'Endocrin.*, 1942, 3, 237-239.
- BARDAM (M.-T.). — *Acta Ophth.*, 1944, 22, 1-26.
- BARUCH (M.). — *Zentralbl. f. Chir.*, 1912, 39, 316-317.
- BASTENIE (P.-A.), TAGNON (R.-F.). — *Acta Clin. Belgica*, 1946, I, 531-535.
— *Presse Médicale*, 1947, 57, 657-658.
- BERGER (R.). — *Presse Médicale*, 1943, 53, 542.
- BOIVIN (J.-M.). — *Thèse Méd.*, Paris, 1937.
- BOWEN (B.-D.), BECK (G.-H.). — *J.A.M.A.*, 1946, 131, 1209-1210.
- BRAIN (W.-R.). — *Lancet*, 1936, 1, 182-186; 1937, 2, 1110.
- BRAIN (W.-R.), TURNBULL (H.-M.). — *Quart. J. Med.*, 1938, 7, 293-323.
- BRAIN (W.-R.). — *Lancet*, 1939, 2, 1217-1219.
- BRAIN (W.-R.), MANN (I.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1945, 38, 665.
- BRUNTON (C.-E.). — *J. Physiol.*, 1935, 84, 334-341.
- CACHERA (R.), LAMOTTE (M.). — *Communication au XXVII^e Congrès de Médecine*, Genève, 30 septembre 1949. Masson édit., Paris, 1950.
- CACHERA (R.), LAMOTTE (M.), MASSE (N.). — *Paris Médical*, 1950, 24, 347.
- CAHANE (M. et T.). — *Acta Med. Scandin.*, 1938, 94, 320-327.
- CAMERON (A.-T.). — *Recent Advances in Endocrinology*, 1947, 82-84. Churchill édit., Londres.
- DE CANDIA (S.). — *Policlinico (sez prat.)*, 1948, 55, 267-268.

- CARLSON (A.-J.), ROOKS (J.-R.), MAC KIE (J.-F.). — *Am. J. Physiol.*, 1912, 30, 129-159.
- CATTELL (R.-B.). — *Ann. Surg.*, 1934, 100, 284-303.
- CLÉMENT (R.). — *Presse Médicale*, 1949, 59, 272-273.
- CODE (C.-F.), ESSEX (H.-E.). — *Am. J. Opht.*, 1935, 18, 1123-1128.
- COLLARD (H.-B.), MILLS (F.-H.), RUNDLE (F.-F.), SHARPEY-SCHAFER (O.-P.). — *Clinical Science*, 1940, 4, 323-331.
- COLLIP (J.-B.), ANDERSON (E.-M.). — *Lancet*, 1934, 1, 784-786.
- CURTIS (A.-C.), CAWLEY (E.-P.), JOHNWICK (E.-B.). — *Arch. Derm. Syph.*, 1949, 60, 318-337.
- CUSHING (H.), DAVIDOFF (L.-M.). — *Arch. Int. Méd.*, 1927, 39, 673-697.
- DANIELS (L.-P.). — *Acta Med. Scand.*, 1938, 95, 539-551.
- DANIS (P.), MAHAUX (J.). — *Bull. Soc. Belge Opht.*, 1951, 97, 2-108.
- DOBYNS (B.-M.). — *Surg. Gynec. Obst.*, 1945, 80, 526-533; 1946, 82, 290-300, 609-617 et 717-722.
- DOBYNS (B.-M.), HAINES (S.-F.). — *J. Clin. Endocr.*, 1946, 6, 633-642.
- DOBYNS (B.-M.). — *J. Clin. Endocr.*, 1950, 10, 1202-1230.
- DROUET (P.-L.). — *Revue Franç. Endocr.*, 1934, 53, 101-138.
- EMERSON (K.), CUTTING (W.-C.). — *Endocrinology*, 1938, 23, 439-445.
- ESSEX (H.-E.), CORWIN (W.-C.). — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1936, 11, 815-816.
- ETIENNE (G.), DROUET (P.-L.). — *Bull. Acad. Méd.*, 1934, 112, 86-95.
- FRAENKEL-CONRAT (J. et H.), EVANS (H.-M.). — *Am. J. Physiol.*, 1947, 137, 200-211.

- FRANÇOIS (J.). — *Bull. Soc. Belge Opht.*, 1951, 97, 138-160 et 194-216.
- FRIEDENWALD (J.-S.). — *Ann. Surg.*, 1932, 96, 995-997.
- FRIEDGOOD (H.-B.). — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1934, 54, 48-73.
- DE GENNES (L.), MAHOUDEAU (D.), BRICAIRE (H.), VILLIAUMEY (J.). — *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, 1313-1317.
- DE GENNES (L.), BRICAIRE (H.), BENZECRY (I.), VILLIAUMEY (J.). — *Presse Médicale*, 1951, 59, 41-46.
- GINSBURG (S.). — *Ann. Int. Méd.*, 1939, 13, 424-450.
- GIRAUD (G.), LATOUR (M.), LÉVY (A.), ABOUDARAM (P.). — *Communication au XXVII^e Congrès de Médecine*, Genève, 30 septembre 1949. Masson édit., Paris, 1950.
- GROBSTEIN (C.), BELLAMY (A.-W.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1939, 41, 363-365.
- GRUMBRECHT (P.). — *Münch. Med. Woch.*, 1935, 82, 1375.
- GRUMBRECHT (P.), LOESER (A.). — *Arch. f. Exp. Path. Pharmac.*, 1938, 189, 345-386.
- HAIK (G.-H.). — *Arch. Surg.*, 1944, 48, 214-222.
- HERTZ (S.), OASTLER (E.-G.). — *Endocrinology*, 1936, 20, 520-525.
- HIMSWORTH (H.-P.). — *Brit. Med. Journal*, 1948, 2, 61-64.
- HOFT (J.-P.), LEDERER (J.-A.). — *Rapport au XXVII^e Congrès de Médecine*, Genève, 30 septembre 1949. Masson édit., Paris, 1950.
- HOUSSAY (B.-A.), BIASOTTI (A.), MAGDALENA (A.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1931, 108, 912-913.
- JABOULAY (M.). — *Lyon Chir.*, 1910, 4, 225-230.
- JEFFERIES (W.-M.). — *J. Clin. Endocr.*, 1949, 9, 913-926.

- JUSTIN-BESANÇON (L.), KOHLER (D.), SCHIFF-WERTHEIMER (Mme), SOULIÉ (P.). — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, 47, 1883-1896.
- JUSTIN-BESANÇON (L.). — *Bruxelles Médical*, 1935, 15, 1231-1237.
- *Presse Médicale*, 1936, 44, 105-110.
- JUSTIN-BESANÇON (L.), KLOTZ (H.-P.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, 2223-2224.
- JUSTIN-BESANÇON (L.), KLOTZ (H.-P.), GRIVAUX (M.). — *Communication au XXVII^e Congrès de Médecine*, Genève, 30 septembre 1949. Masson édit., Paris, 1950.
- KARPLUS (J.-P.), KREIDL (A.). — *Pflüger's Arch.*, 1909, 129, 138-144.
- KISNER (W.-H.), MAHORNER (H.). — *Surg. Gynec. Obst.*, 1947, 84, 326-331.
- KLOTZ (H.-P.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, 2302-2303.
- *Ann. d'Endocrin.*, 1948, 9, 184.
- KUNDE (M.-M.). — *Am. J. Physiol.*, 1927, 82, 195-215.
- LABBÉ (M.), AZERAD (E.). — *Bull. Mém. Soc. Nat. Chir.*, 1931, 57, 136-141.
- LABBÉ (M.), VILLARET (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.), SOULIÉ (P.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, 47, 1897-1907.
- LABBÉ (M.), JUSTIN-BESANÇON (L.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1935, 51, 1221-1223.
- LANGERON (L.). — *J. Sciences Méd. Lille*, 1951, 69, 201.
- LAROCHE (G.), BARRÉ (Y.). — *Ann. d'Endocrin.*, 1942, 3, 183-186.
- LAVEDAN (J.-P.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 339-340.
- LAYANI (F.), WELTÌ (H.), LEVEN (R.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, 55, 1204-1211.

- LEDERER (J.). — *Ann. d'Endocrin.*, 1944, 5, 126-132; 1946, 7, 50-53.
- Les relations thyro-ovariennes, 1946. Masson édit., Paris.
- *Ann. d'Endocrin.*, 1948, 9, 60-66.
- *Ann. d'Oculistique*, 1948, 181, 37-45.
- *Ann. d'Endocrin.*, 1949, 10, 166-170; 1950, 11, 53-57.
- LEIBOVICI (R.), DREYFUS (G.). — Les thyroïdectomisés : l'avenir des opérés, 1946. Doin édit., Paris.
- LEMAIRE (A.), DELBARRE (F.), MICHARD (J.-P.). — Les stimulines hypophysaires. 1951, Masson édit., Paris.
- LERICHE (R.), FONTAINE (R.). — *Revue Neurol.*, 1925, 32, 483-487.
- LERICHE (R.). — *Ann. d'Endocrin.*, 1942, 3, 190.
- LERMAN (J.), STEBBINS (H.-D.). — *J.A.M.A.*, 1942, 119, 391-395.
- LOEB (L.), FRIEDMANN (H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1932, 29, 648-650.
- LOESER (A.). — *Klin. Wochenschr.*, 1934, 13, 766-767.
- *Arch. f. Exp. Pathol. Pharmac.*, 1937, 185, 663-672.
- MAHAUX (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1939, 130, 77-80.
- *Acta Med. Scandin.*, 1940, 104, 42-62.
- *Ann. d'Endocrin.*, 1941, 2, 193-200; 1942, 3, 1-26.
- Essai de physio-pathologie thyro-hypophysaire. 1947, Masson édit., Paris.
- *Acta Clin. Belg.*, 1949, IV, 111-145.
- MAHAUX (J.), DELCOURT (R.). — *Ann. d'Endocrin.*, 1949, 10, 463-473.
- MAHAUX (J.). — *La Science Médicale Pratique*, avril 1950, 79-89.
- MANN (I.). — *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1944-1945, 38, 667-669.
- *Am. J. Ophth.*, 1946, 29, 654-673.

- MARINE (D.), ROSEN (S.-H.), CIPRA (A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1933, 30, 649-651.
- MARINE (D.), ROSEN (S.-H.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1933, 30, 901-903.
- *Am. J. Med. Sc.*, 1934, 188, 565-571.
- *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1936, 35, 354-356.
- *Am. J. Physiol.*, 1938, 121, 620-624.
- MARINE (D.). — *Ann. Int. Med.*, 1938, 12, 443-453.
- MARTENS (T.-C.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1947, 213, 241-245.
- MARTIN (L.). — *Lancet*, 1948, I, 858-860.
- MAYO (C.-H.). — *J.A.M.A.*, 1914, 63, 1147.
- MEANS (J.-H.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1944, 207, 1-19.
- *Ann. Int. Med.*, 1945, 23, 779-789.
- *Lancet*, 1949, 2, 543-548.
- MILCU (St.-M.). — *Ann. d'Endocrin.*, 1947, 8, 503-509.
- MOHNIKE (G.). — *Arch. f. Opht.*, 1941, 143, 27-47.
- MOORE (F.). — *Lancet*, 1920, 2, 701.
- MULVANY (J.-H.). — *Am. J. Opht.*, 1944, 27, 589-612, 693-712 et 820-832.
- MUTCH (J.-R.). — *Edim. Med. J.*, 1936, 43, 743-746.
- NAFFZIGER (H.-C.). — *Ann. Surg.*, 1931, 94, 582-586.
- NAFFZIGER (H.-C.), JONES (O.-W.). — *J.A.M.A.*, 1932, 99, 638-642.
- NAFFZIGER (H.-C.). — *Arch. Opht.*, 1933, 9, 1-11.
- *Ann. Surg.*, 1938, 108, 523-544.
- OFFRET (M.-C.). — *Thèse Méd.*, Paris, 1945.
- OFFRET (M.-C. et G.). — *Arch. d'Ophtalm.*, 1945, 5, 429-482.
- OLMER (J.), ERLANDE (G.), ABIGNOLI (E.). — *Presse Médicale*, 1950, 58, 1342-1346.
- PARHON (C.), KREINDLER (A.), SCHACHTER (M.). — *Paris Médical*, 1936, 99, 267-269.

PASCHKIS (K.-E.), CANTAROW (A.). — *J. Clin. Endocr.*, 1947, 7, 102-114.

PASTEUR VALLERY-RADOT, ISRAEL (R.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, 64, 869-872.

PAUFIQUE (L.), GUINET (P.). — *Ann. d'Oculistique*, 1948, 181, 665-675.

PAULSON (D.-L.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1937, 36, 604-605.

— *Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic*, 1939, 14, 828-832.

PERRAULT (M.), VIGNALOU (J.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, 2296-2302.

PERRAULT (M.), VIGNALOU (J.), ISSARTE (D.). — *Sem. Hôp. Paris*, 1948, 24, 2195-2201.

PERRAULT (M.), VIGNALOU (J.). — *Communication au XXVII^e Congrès de Médecine*, Genève, 1949. Masson édit., Paris, 1950.

— *Thérapie*, 1949, 4, 120-125.

PERRAULT (M.). — *Presse Médicale*, 1950, 58, 1010-1013; 1951, 59, 353-354.

PLUMMER (W.-A.), WILDER (W.). — *Arch. Opht.*, 1935, 13, 833-852.

POCHIN (E.-E.). — *Clin. Science*, 1939, 4, 79-89 et 91-101; 1944, 5, 75-91.

POCHIN (E.-E.), RUNDLE (F.-F.). — *Clin. Science*, 1949, 8, 89-94.

PURVES (H.-D.), GRIESBACH (W.-E.). — *Brit. J. Exper. Path.*, 1949, 30, 23-30.

QUERIDO (A.), STARNBURY (J.-B.). — *J. Clin. Endocr.*, 1950, 10, 1192-1202.

RAWSON (R.-W.), STARR (P.). — *Arch. Int. Méd.*, 1938, 61, 726-738.

- RAWSON (R.-W.), GRAHAM (R.-M.), RIDDELL (C.-B.). — *Ann. Int. Méd.*, 1943, 19, 405-413.
- ROBERTIS (E. DE). — *J. Clin. Endocr.*, 1948, 8, 956-966.
- ROUSSY (G.), MOSSINGER (M.). — *Traité de neuro-endocrinologie*, 1946. Masson édit., Paris.
- RUNDLE (F.-F.), WILSON (C.-W.). — *Clin. Science*, 1944, 5, 17-30, 31-50 et 51-74; 1945, 5, 177-195.
- SAINTON (P.), HESSE (D.). — *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1931, 47, 1856-1862.
- SCHALL (L.-A.), REAGAN (D.-J.). — *Ann. Otol. Rhin. Laryng.*, 1945, 54, 37-42.
- SCOWEN (E.-E.), SPENCE (A.-W.). — *Brit. Med. Journal*, 1934, 2, 805-807.
- SEITCHIK (J.-N.). — *Arch. Opht.*, 1942, 27, 762-775.
- SHOCKAERT (J.-A.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1931, 29, 306-308.
- SMELER (G.-K.). — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1936, 35, 128-130.
- *Am. J. Opht.*, 1937, 20, 1189-1203; 1938, 21, 1208-1218.
- *Am. J. Pathol.*, 1939, 15, 341-352.
- *Am. J. Opht.*, 1939, 22, 1201-1209.
- *Am. J. Anat.*, 1943, 72, 149-169.
- *Am. J. Physiol.*, 1943, 140, 308-315.
- SOLEY (M.-H.). — *Arch. Int. Méd.*, 1942, 70, 206-220.
- SOLIGNAC (H.). — *Thèse Méd.*, Paris, 1951.
- SOULIÉ (P.). — *Thèse Méd.*, Paris, 1932.
- STANLEY (M.-M.), ASTWOOD (E.-B.). — *Endocrinology*, 1949, 44, 49-60.
- THISSELIN (J.). — *Thèse Méd.*, Paris, 1948.
- THOMAS (H.-M.), WOODS (A.-C.). — *Bull. John Hopkins Hosp.*, 1936, 59, 99-113.

- THOMSON (E.-S.). — *Am. J. Opht.*, 1924, 7, 27-35.
- THOMSON (W.-O.). — *J.A.M.A.*, 1948, 136, 314-319.
- UNVERRICHT (D.). — *Klin. Wochenschr.*, 1925, 4, 878-879.
- VIALLEFONT (H.), LAFON (R.). — *Ann. d'Oculistique*, 1934, 171, 495-507.
- WAGENER (H.-P.). — *Am. J. Opht.*, 1934, 17, 209-214.
- WELTI (H.), OFFRET (G.). — *Ann. d'Endocrin.*, 1942, 3, 186-190.
- WITHNALL (S.-E.), BEATTIE (J.). — *J. Anat.*, 1933, 68, 146-147.
- WOELFFLIN (E.). — *Klin. Mbl. Augenheilk.*, 1922, 68, 460-464.
- ZECKWER (I.-T.), DAVISON (L.-W.), KELLER (T.-B.), LIVINGOOD (C.-S.). — *Am. J. Med. Sc.*, 1935, 190, 145-157.
- ZONDEK (H.), TICHO (A.). — *Brit. Med. Journal*, 1945, 1, 836-838.